

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN
THERAPEUTISCHEN EFFEKT
EINES ANTISEROTONERG WIRKENDEN
DIHYDROANTHRAZEN-DERIVATES (WA 335).
(GEKREUZTE DOPPELBLINDSTUDIE)**

Herbert Schmid

1976

AUS DER PSYCHIATRISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. H. HIPPIUS

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN THERAPEUTISCHEN EFFEKT
EINES ANTISEROTONERG WIRKENDEN
DIHYDROANTHRAZEN-DERIVATES (WA 335).
(GEKREUZTE DOPPELBLINDSTUDIE)

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Herbert S c h m i d
aus Illertissen

München 1975



Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. H. Hippius

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

10. 2. 1976

INHALTSVERZEICHNIS

FRAGESTELLUNG	4
PATIENTEN und METHODEN	8
ERGEBNISSE	11
DISKUSSION	15
ZUSAMMENFASSUNG	20
LITERATURVERZEICHNIS	21
LEBENS LAUF	25

F R A G E S T E L L U N G

Substanzen, die die Serotonin-Biosynthese hemmen, wie PARACHLORPHENYLALANIN (PCPA) (SHILLITO, 1969; TAGLIAMONTE et al, 1969; SHEARD, 1969, SALIS et al, 1971) oder die eine sonstige noch nicht genau definierte zentrale serotoninantagonistische Wirkung haben (BENKERT et al, 1972; ZEMLAU et al, 1973), können im Tierversuch sexuelles Verhalten stimulieren. In einer ersten offenen Untersuchung konnte gezeigt werden, daß die antiserotonergen Substanzen PARACHLORPHENYLALANIN (PCPA), PARACHLOR-METHYLALANIN (PCMA) und METHYSERGID in Kombination mit MESTEROLON auch bei einigen Patienten, die über sexuelle Impotenz klagten, eine therapeutische Wirkung haben (BENKERT, 1973). Eine solche Beziehung zwischen neurohormonalen Veränderungen im Gehirn und Sexualverhalten des Menschen ist einmal ein neuer theoretischer Ansatz in der biologischen Psychiatrie und kann weiterhin praktische Bedeutung für die bisher unzureichende Therapie der sexuellen Impotenz gewinnen.

Es soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob die serotoninantagonistische Substanz WA-335 eine therapeutische Wirkung bei sexueller Impotenz hat. WA-335 wurde aus folgenden Gründen für diese

Untersuchung ausgewählt:

1. WA-335 zeigt neben antihistaminer und anticholinerger Wirkung, eine periphere und zentrale antiserotonerge Wirkung (KINDT et al, in Vorbereitung; SALIS et al, 1971).
2. Im Tierversuch kann WA-335 in Kombination mit TESTOSTERON das sexuelle Verhalten ("mounting behaviour") der Ratten stimulieren (BENKERT et al, 1972).
3. Einige Patienten mit sexueller Impotenz gaben bei einer ersten offenen Prüfung der Substanz gesteigertes sexuelles Verlangen, verbesserte Erektionsfähigkeit beim Geschlechtsverkehr und verstärkte nächtliche spontane Erektionen an.
4. WA-335 nimmt strukturellchemisch als Dihydroanthracen-Derivat eine Stellung zwischen dem tricyclischen Antidepressivum MELITRACEN und dem Serotonin-Antagonisten DYPROHEPTADIN ein (Abbildung 1). Es könnte somit überprüft werden, ob WA-335 gleichzeitig eine antidepressive und sexuell stimulierende Wirkung zeigt. Eine antidepressive Wirkung von WA-335 konnte früher beobachtet werden (KINDT et al, in Vorbereitung). Die klinische Erfahrung zeigt, daß die bisher bekannten tricyclischen Antidepressiva sexuelles Verhalten eher hemmen (Dissertation Elsässer, 1974). Wieweit dafür die anticholinerge Wirkung der tricyclischen Antidepressiva verantwortlich ist, konnte bisher nicht objektiviert werden.

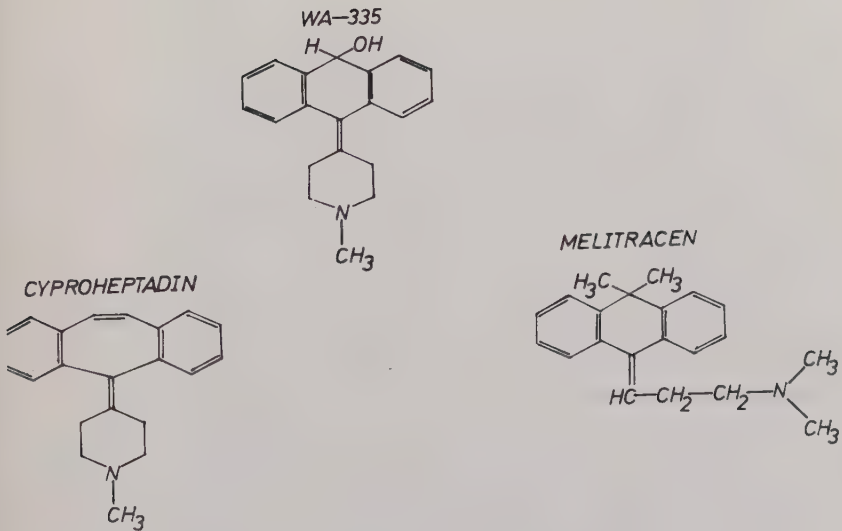


Abbildung 1:

Gegenüberstellung der Strukturformeln von
WA-335, MELITRACEN und CYPROHEPTADIN

WA-335 = 9,10 - dihydro - 10 - (1-methyl-4-piperidyl-
den)-9-anthrol

5. In den klinischen Voruntersuchungen (s.o.) wurden kaum Nebenwirkungen unter WA-335 beobachtet, so daß die Voraussetzungen für eine Doppelblindstudie gegenüber Placebo gegeben waren. Andere Substanzen, die z.B. die Serotonin-Biosynthese hemmen, wie PARACHLOR-PHENYLALANIN (PCPA), zeigen dagegen erhebliche Nebenwirkungen, die zur Zeit eine solche Versuchsanordnung nicht erlauben würden.

P A T I E N T E N u n d M E T H O D E N

Zwanzig ambulante Patienten im Alter zwischen dreißig und siebenzig Jahren ($M = 49,3$), die seit mindestens einem Jahr über sexuelle Impotenz klagten, wurden für die Untersuchung ausgewählt. Unter sexueller Impotenz wird die aufgehobene oder verminderte Erektionsfähigkeit beim Geschlechtsverkehr bei erloschenem, vermindertem oder erhaltenem sexuellen Verlangen definiert. Zusätzlich können Störungen der Ejakulation und der Orgasmusfähigkeit bestehen. Das Zusammenleben mit einem weiblichen Sexualpartner, gegen den keine Abneigung zur Zeit der Behandlung bestehen durfte, muß gewährleistet sein. Die Patienten waren körperlich gesund (Ausnahme: Ein Patient mit leichtem Diabetes mellitus) und zeigten bis auf mehr oder weniger stark ausgeprägte neurotische Symptome (s. Bewertung des MAUDSLEY-persönlichkeitsfragebogen (MMQ), EYSENCK, 1953), keine psychiatrischen Auffälligkeiten. Vor der Untersuchung wurde der TESTOSTERON-plasmawert abgenommen und ein SPERMIOGRAMM durchgeführt.

Es erfolgte somit keine nosologische Auswahl der Patienten im Sinne von COOPER et al (1970), in "psychogene" und "konstitutionelle" Gruppen,

sondern die Patienten wurden nach syndromatischen Gesichtspunkten (Syndrom: Sexuelle Impotenz) ausgesucht (BENKERT, 1972).

In einer gekreuzten Doppelblindanordnung über zwei mal vier Wochen, erhielten neun Patienten zu Beginn über vier Wochen drei mal 1 mg Kapseln WA-335 (THOMAE, Biberach) und darnach für vier Wochen drei mal eine Kapsel PLACEBO, die äußerlich den WA-335 Kapseln glichen; elf Patienten erhielten zu Beginn über vier Wochen drei mal eine Placebo-Kapsel und anschließend für vier Wochen drei mal 1 mg WA-335. Die Kapseln wurden jeweils morgens, mittags und abends nach den Mahlzeiten eingenommen (Tabelle 1).

Während dieser Zeit mußten die Patienten täglich folgende Fragen mit "ja" oder "nein" beantworten:

Sexuelle Phantasie

sexuelle Träume

sexuelle Spannung im Genitalbereich

spontane Erektion: Gliedsteife mäßig, kräftig

Selbstbefriedigung: Gliedsteife mäßig, kräftig

Geschlechtsverkehr: Gliedsteife mäßig, kräftig

Mißbehagen im Genitalbereich

sexuelles Verlangen: Stark, mittel, gering

allgemeines Wohlbefinden: Sehr gut, gut, mäßig,
schlecht

körperliche Leistungsfähigkeit: Sehr gut, gut,
mäßig, schlecht.

Die Überprüfung des "Potenzkalenders" erfolgte wöchentlich durch die Versuchsleiter.

Vor Beginn der Behandlung und weiter im wöchentlichen Abstand wurde eine Befindlichkeitsskala zur Kennzeichnung der aktuellen Gemütsverfassung (ZERSSEN et al, 1970) von den Patienten ausgefüllt.

Weiterhin wurde vor Beginn des Versuches ein ausführlicher sexueller Anamnesebogen und der MAUDSLEY-Persönlichkeitsfragebogen (MMQ) (EYSENCK, 1953), der Testfragen für neurotische Tendenzen und Lügenwerte stellt, beantwortet.

Zur zusätzlichen Objektivierung des subjektiven Befundes nahmen die Versuchsleiter zu Beginn, nach vier Wochen und nach acht Wochen auf einem Fragebogen mit den Meßwerten 0-5 zu den wichtigsten möglichen therapeutischen Einflüssen Stellung.

E R G E B N I S S E

Die Studie konnte unter reinen Doppelblindbedingungen durchgeführt werden, da keine Nebenwirkungen während der gesamten Beobachtungsperiode auftraten, die auf einen Medikamenteneinfluß zurückgeführt werden könnten. Nur ein Patient zeigte während der ersten Woche (unter WA-335) starke Müdigkeit, so daß die Behandlung abgebrochen werden mußte. Der Ersatz dieses Patienten führte dazu, daß 11 Patienten mit Placebo und 9 Patienten mit WA-335 die Studie begannen.

Bei der Auswertung der Potenzkalender und der subjektiven Stellungnahme der Versuchsleiter zu den vier-wöchigen Behandlungsabschnitten, zeigte sich bei dieser experimentellen Versuchsanordnung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der WA-335 und der Placebo-Periode. Zwar ergaben sich für zwei Merkmale zugunsten von Placebo und für ein Merkmal zugunsten von WA-335 signifikant unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen; diese müssen aber bei der Vielzahl der Merkmale als zufällige Unterschiede angesehen werden.

Aufgrund der Angaben in den Potenzkalendern und der subjektiven Stellungnahme der Versuchsleiter

konnte bei dreizehn Patienten entweder unter WA-335 oder Placebo eine leichte oder deutliche Besserung der Potenzstörungen (Erektionsfähigkeit und oder sexuelles Verlangen) festgestellt werden (Tabelle 1). Sieben Patienten dagegen hatten weder unter WA-335 noch unter Placebo eine Wirkung. Auffällig ist die Beobachtung, daß unter der Reihenfolge WA-335/Placebo nur zwei Patienten keine Wirkung während der gesamten Acht-Wochen-Periode zeigten, im Vergleich zu sieben Patienten, die entweder unter WA-335 (drei Patienten) oder unter Placebo (vier Patienten) eine Besserung verspürten. Unter der Reihenfolge Placebo/WA-335 hatten dagegen fünf Patienten überhaupt keine Wirkung und sechs Patienten stellten entweder unter Placebo (drei Patienten) oder WA-335 (drei Patienten) eine Wirkung fest. Besserung in beiden Beobachtungs-Perioden wurde überhaupt nicht festgestellt.

WA-335	PLACEBO	n(9)
0	0	2 → 2
+	0	3
0	+	4 ↗ ↘ 7
+	+	0

PLACEBO	WA-335	n(11)
0	0	5 → 5
+	0	3
0	+	3 ↗ ↘ 6
+	+	0

Tabelle 1:

Vergleich der Wirkung unter Berücksichtigung der Reihenfolge WA-335/Placebo bzw. Placebo/WA-335.

"0": Keine Wirkung

"+": Leichte oder deutliche Besserung unter der betreffenden Vier-Wochen-Periode

"n": Anzahl der Patienten.

In der letzten Spalte wurde die Summe der Patienten aufgeführt, die überhaupt keine Wirkung unter WA-335 bzw. Placebo zeigten (1.Reihe) bzw. unter WA-335 bzw. Placebo jeweils eine Besserung beobachteten (Summe der jeweils 2. und 3. Reihe).

Die Beurteilung der wöchentlich ausgefüllten Befindlichkeitsskalen (ZERSSSEN et al, 1970) ergibt im Beobachtungszeitraum keine signifikanten Unterschiede.

Der Mittelwert ($\bar{x} = 16,6$, $s = 10,9$) lag vor Beginn der Behandlung im Normbereich. Zwei Patienten zeigten allerdings während der achtwöchigen Behandlungszeit konstant höhere Werte, so daß auf eine depressive Grundstimmung bei diesen Patienten geschlossen werden kann.

Bei der Auswertung des MAUDSLEY-Persönlichkeitsfragebogen (MMQ) (EYSENCK, 1953) fällt die Anzahl der Patienten mit hohen Lügenwerten auf:

Normal: Acht Patienten
 zweifelhafte Simulation: Vier Patienten
 uninterpretierbar: Acht Patienten.

Somit konnten die Neurotizismus-Tendenzen nur für zwölf Patienten bewertet werden:

Normal: Fünf Patienten
 Normalität zweifelhaft: Drei Patienten
 abnorm: Zwei Patienten
 schwerwiegend abnorm: Zwei Patienten.

Die TESTOSTERON-Mittelwerte im Plasma lagen bei allen Patienten im Normbereich; nur ein Patient zeigte einen erniedrigten Testosteronwert.

Sechzehn auswertbare SPERMIOGRAMME ergaben keinen Hinweis auf ein Androgen-Defizit.

DISKUSSION

Die Vermutung, daß antiserotonerge Substanzen, die im Tierversuch eine sexuell stimulierende Wirkung zeigten, auch beim Menschen einen besseren therapeutischen Effekt als Placebo bei sexueller Impotenz haben, konnte in dieser Versuchsanordnung einer gekreuzten Doppelblindstudie am Beispiel von WA-335 nicht bestätigt werden. Es sollen im folgenden die möglichen Ursachen, die für dieses Ergebnis verantwortlich sein könnten, diskutiert werden:

1. Die antiserotonerge Wirkung von WA-335 ist nicht stark genug ausgeprägt, um auch beim Menschen eine sexuell stimulierende Wirkung hervorzurufen. Der Nachweis zentral antiserotonerger Wirkung am Rezeptor ist sehr schwierig und beruht immer noch auf indirekten Methoden (ENGELHARDT, 1973).
2. Die Dosis von drei mal 1 mg WA-335 ist zu gering. Gegen diese Annahme spricht allerdings, daß diese Dosierung in den Vorversuchen eine psychotrope Wirkung beim Menschen hatte.
3. Eine sexuell stimulierende Wirkung von

WA-335 tritt beim Menschen nur in Kombination mit männlichen Sexualhormonen auf. In Tierversuchen ist die sexuell stimulierende Wirkung von antiserotonergen Substanzen durch die gleichzeitige Gabe von TESTOSTERON erhöht (GESSA et al, 1970). Allerdings sprachen die Vorversuche dafür, daß auch WA-335 allein eine sexuell stimulierende Wirkung hat.

4. Die anticholinerge Wirkung der tricyclischen Antidepressiva kann für die sexuell hemmende Wirkung dieser Substanzgruppe verantwortlich gemacht werden (Dissertation ELSÄSSER, 1974). Da auch WA-335 eine anticholinerge Wirkung - allerdings in geringerem Ausmaße - zeigt, kann diese Wirkungskomponente eine Ursache des fehlenden therapeutischen Effektes sein. Es wäre deshalb wünschenswert, antiserotonerge Substanzen ohne anticholinerge und ohne antihistamine Wirkung auf ihre sexuell stimulierende Eigenschaft zu untersuchen. Solch eine Substanz scheint der Serotonin-Biosynthese-Hemmer PARACHLORPHENYLALANIN (PCPA) zu sein, der aber beim Menschen erhebliche Nebenwirkungen verursacht (BENKERT, 1973).
5. Die Hypothese, daß antiserotonerge Substanzen einen therapeutischen Effekt bei sexueller Impotenz haben, könnte auf einem Vorurteil

beruhen. Gegen diese Annahme sprechen allerdings die Voruntersuchungen mit verschiedenen antiserotonergen Substanzen.

6. Nicht alle antiserotonergen Substanzen, die im Tierversuch eine Wirkung zeigten, haben eine therapeutische Wirkung bei sexueller Impotenz; die Spezies spezifischen Unterschiede sind zu groß. Deshalb müssen weitere Substanzen dieser Gruppe auf ihre Wirkung bei sexueller Impotenz untersucht werden.
7. WA-335 zeigt nur bei einigen Patienten ("responder") eine therapeutische Wirkung, die sich in einer Doppelblindstudie gegen Placebo nicht nachweisen ließ. Die Stichprobe war somit zu klein.
8. Die therapeutische Wirkung von WA-335 bei einigen Patienten wird nur bei längerer Verordnung deutlich. Für diese Hypothese sprechen die Angaben der Tabelle 1:
Es zeigte sich, daß unter der Reihenfolge WA-335/Placebo nur zwei Patienten und unter der Reihenfolge Placebo/WA-335 fünf Patienten keine Wirkung zeigten, d.h., daß bei der anfänglichen Gabe von WA-335 sich eine Wirkung auch noch in den nachfolgenden vier Wochen unter Placebo bemerkbar machen

konnte. Dagegen konnte dann eine erst später eintretende Wirkung von WA-335 nicht mehr in dieser Versuchsanordnung gewertet werden, wenn WA-335 in der zweiten Hälfte der Versuchsperiode verordnet wurde. Die aus diesen Befunden abgeleitete Hypothese, daß die Wirkung von WA-335 erst nach längerer Zeit auftreten kann, konnte somit in dieser **g e k r e u z t e n** Doppelblindstudie nicht nachgewiesen werden.

9. Der Fragebogen war nicht releabel genug. Untersuchungen zu dieser Frage sind in Vorbereitung. Auffällig ist aber, daß im MAUDSLEY-Persönlichkeitsfragebogen (MMQ) zwölf Patienten einen so hohen Neurotic-score haben, daß bei diesen Patienten die Neurotizismus-Tendenzen nach Eysenck nicht ausgewertet werden können. Es muß somit auch die Frage gestellt werden, wie weit solche Lügentendenzen bei der Ausfüllung der "Potenzkalender" vorhanden waren. In der Befindlichkeitsskala (ZERSSEN et al, 1970) lagen die Werte (bis auf zwei Ausnahmen) im Normbereich, so daß angenommen werden kann, daß depressive Zustände (bis auf diese zwei Ausnahmen) nicht für die sexuelle Impotenz verantwortlich waren.

Obwohl bei der statistischen Auswertung keine unterschiedliche Wirkung von WA-335 und Placebo festzustellen war, ist es bei Prüfung neuer Substanzen auf eine therapeutische Wirkung bei sexueller Impotenz wichtig, mitzuuntersuchen, ob einige Patienten ("responder") auf die neue Medikation ansprechen. Denn anders als bei der Prüfung eines neuen Antidepressivums, das eine mindestens 70%ige therapeutische Wirkung haben sollte, um klinisch angewandt zu werden, gibt es bisher zur Therapie der sexuellen Impotenz keine wirksamen Substanzen, so daß auch ein Pharmakon, das nur bei einigen wenigen Patienten eine Wirkung sicher zeigt, von großer therapeutischer Bedeutung wäre. Besonders könnte auch eine vorübergehende Wirkung bei diesen Patienten als verhaltenstherapeutische Maßnahme genutzt werden. Um eine - eventuell auch nur vorübergehende - Wirkung bei einigen Patienten nicht zu übersehen, sollten zur Abklärung neuer Therapiemöglichkeiten bei sexueller Impotenz neben Doppelblindstudien auch weiterhin Einzelfallstudien durchgeführt werden.

Z U S A M M E N F A S S U N G

In einer gekreuzten Doppelblindstudie sollte die Wirksamkeit der antiserotonergen Substanz WA-335 bei sexueller Impotenz gegen Placebo bei zwanzig Patienten untersucht werden.

1. Die Auswahl der Patienten erfolgte nach syndromatischen Gesichtspunkten (Syndrom: Sexuelle Impotenz).
2. Zusätzliche Untersuchungen vor Beginn der Behandlung brachten folgende Ergebnisse:
Die Testosteron-Plasma-Konzentrationen lagen bei allen Patienten im Normbereich; nur ein Patient zeigte einen erniedrigten Testosteronwert.
Die Spermiogramme ergaben keinen Hinweis für ein Androgen-Defizit.
Auffällig war ein hoher Lügen-score im MAUDSLEY-Persönlichkeitsfragebogen (MMQ) bei zwölf Patienten.
3. Die statistische Auswertung zeigte zwischen WA-335 und Placebo keinen signifikanten Unterschied.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BENKERT, O., (1972)
Pharmacological experiments to stimulate human sexual behaviour.
Presented at the 8. C.I.N.P. Copenhagen
2. BENKERT, O., EVERSMAAN, T., (1972)
Importance of the anti-serotonin effect for mounting behaviour in rats.
Experientia, 28, 532
3. BENKERT, O., (1973)
Wirkung von Serotonin-Antagonisten bei sexueller Impotenz.
Pharmakopsychiat. 6, 218-223
4. BERTOLINI, A., VERGONI, W., (1970)
Effetto eccito-sessuale della P-Cloro-N-Metil-amfetamina associata a testosterone, vel ratto machio. Riv. di Farmacologia e Terapia, I 423-426
5. COOPER, A.J., ISMAIL, A.A.A., SMITH, C.G., LORAIN, J.A. (1970)
Androgen function in "Psychogenic" and "Constitutional" types of impotence.
British Medical Journal, 3, 17 - 20
6. ELSÄSSER, A., (1974)
Wirkung von Psychopharmaka auf sexuelles Verhalten von Menschen.
Dissertation, München
7. ENGELHARDT, G., (1973)
Persönliche Mitteilung
8. EYSENCK, H.J., (1953)
Fragebogen als Meßmittel der Persönlichkeit: Eine experimentelle Untersuchung.
Z. exp. u. angew. Psychol, 3,

9. GESSA, G.L., TAGLIAMONTE, A., TAGLIAMONTE, P.,
BRODIE, B.B., (1970)
Essential role of testosterone in the sexual
stimulation induced by p-Chlorophenylalanine in
male animals.
Nature, 227, 616-617
10. KÄHLING, J. (1973)
Arzneimittel-Forsch. im Druck
11. KINDT, H., MATUSSEK, N., RUTHER, E., BENKERT, O.,
in Vorbereitung
12. SALIS, P.J., DEWSBURY, D.A., (1971)
p-Chlorophenylalanine facilitates copulatory
behaviour in male rats.
Nature, 232, 400-401
13. SHEARD, M.H., (1969)
The effect of p-Chlorophenylalanine on behaviour
in rats realltion to brain serotonin and
5-hydroxyindoleacetic acid.
Brain Res. 15, 524-528
14. SHILLITO, E.E., (1969)
The effect of p-Chlorophenylalanine on social
inter-actions of male rats.
Br. J. Pharmac. 36, 193P-194P
15. TAGLIAMONTE, A., TAGLIAMONTE, P., GESSA, G.L.,
BRODIE, B.B., (1969)
Compulsive sexual activity induced by p-Chloro-
phenylalanine in normal and pinealactomized
male rats.
Science, 166, 1433-1435
16. ZEMLAU, F.P., WARD, I.L., CROWLEY, W.R.,
MARGULES, D.L. (1973)
Activation of lordotic responding in female
rats by suppression of serotonergic activity.
Science, 179, 1010 - 1011

17. ZERSSEN, D.V., KOELLER, D.M., REY, E.R., (1970)
Die Befindlichkeits-Skala (B-S) - ein einfaches
Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeits-
störungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnitt-
untersuchungen.
Arzneimittel-Forsch., 20, 915-918

Für die Überlassung des Themas und die intensive
Betreuung meiner Arbeit möchte ich
Herrn Oberarzt Dr. O. Benkert recht herzlich danken.

Herrn Prof. Dr. H. Hippius danke ich für die freund-
liche Übernahme des Referates.

L E B E N S L A U F

Name: Herbert Schmid
 Geburtstag: 1. März 1948 in Illertissen
 Eltern: Adolf Schmid, Bundesbahnoberamtmann
 Magda Schmid, geb. Gut, Hausfrau
 Volksschule: 1954 - 1956 in Kempten
 1956 - 1958 in Augsburg
 Gymnasium: 1958 - 1967 Humanistisches Gymnasium
 bei St. Stephan in Augsburg
 1967: Abitur in St. Stephan
 Bundeswehr: 1967 - 1969 18monatiger Wehrdienst
 Entlassung als Fahnenjunker
 Studium: Sommersemester 1969 bis Winter-
 semester 1974/75 Humanmedizin an der
 Medizinischen Fakultät der Ludwig
 Maximilians-Universität in München
 Frühjahr 1970: Vorphysikum
 Sommer 1971: Physikum
 April 1975: Beginn des Staats-
 examens.

